

998

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Nicole MONTALDO - GODIN

née le 30 Août 1939 à TENIET-EL-HAAD (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le

*ÉTUDE COCHLEO-VESTIBULAIRE
AU COURS DU TRAITEMENT PAR LA GENTALLINE*

Président ; M. Maurice AUBRY, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

N° 2771 L

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Madame Nicole GODIN née MONTALDO
née le 30 Août 1939 à Teniet-El-Haad (Algérie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE COCHLEO-VESTIBULAIRE AU COURS
DU TRAITEMENT PAR LA GENTALLINE

Président : M. Maurice AUBRY Professeur



1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.),
Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.),
Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines
(F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme
(M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal
(E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.),
Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.),
Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.),
Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

A.- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologique	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.Cl.)

	MM.
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B.- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie ...	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)

MM.

à titre personnel	AZERAD (E.)
-	BOUR (H.)
-	BROCARD (H.)
-	CAROLI (J.)
-	FACQUET (J.)
-	LAMBLING (A.)
-	LAUNAY (Cl.)
-	PAYET (M.)
-	PERRAULT (M.)
-	SIGUIER (F.)
-	WORMS (R.)
-	BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

		MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais).....		BERNARD (J.)
à type personnel (hématologie).....		ANDRE (R.)
- - -		BOUSSER (J.)
- - -		DREYFUS (B.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Clinique médicales	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	-	CONTE (M.)
	-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)...		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales		
(Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHET (G.)
- -		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants		
(Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie		
sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture		
(Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance		
(Trousseau)		LAPLANE (R.)
à titre personnel		POLONOVSKI (Cl.)

	MM.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET G.
à titre personnel	KREIS (B.)
- -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- -	TUBIANA (M.)
- -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy).....		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..		REDON (H.)
à titre personnel.....		BREHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	-	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon.....	OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - - (St Louis).	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch)....	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon).	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P. L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca).	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT(V.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie.....	Le MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	CARTIER (P.)		
Biochimie médicale.	GONNARD (P.)		
	NORDMANN (J.)		COURSAGET (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physique médicale.	GREMY (F.)
	BESSIS (M.)		PELLERIN (P.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER		
	BLANCHER (G.)		DURAND (J.)
Hygiène.....	CORRE-HURST (Mme)	Physiologie ..	GIRARD (Fr.)
	CECCAL (P.)		HUGELIN (A.)
Médecine légale	HADENGUE (A.)	Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
	FOURNIER (E.)	Pharmacologie...	SCHMITT (H.)

D.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

E.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire-général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.....	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque.	
Conservateur du Musée d'Histoire de la médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
	Mme FORGET (F.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.)
	LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
	Mmes CONTET (J.)
Bibliothécaires	Melles DUROZOY (M.F.)
	ROBERGE (D.) LE QUANG LINH(G.) REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A la mémoire de mon mari

A mon fils

A la mémoire de mon père

A ma mère

A mes frères et soeurs

A toute ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur AUBRY

Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur MASPETIOL

Qui m'a inspiré ce travail
et m'a conseillée dans sa réalisation.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Le Professeur ROBEY

Le Professeur MOLLARET

Le Professeur CASTAIGNE

Le Professeur SIGWALD

Le Professeur DELAY

Le Professeur COUVELAIRE

Le Professeur AUBRY

Le Professeur VOURECH

Le Professeur CARA

Le Docteur A. DURANTEAU

En témoignage de ma reconnaissance

A tous ceux qui m'ont guidée

qui m'ont servi d'exemple
dans la Médecine

ETUDE COCHLEO-VESTIBULAIRE AU COURS
DU TRAITEMENT PAR LA GENTALLINE

I N T R O D U C T I O N

L'arsenal thérapeutique mis à la disposition des praticiens s'enrichit de façon importante et régulière. En matière d'antibiothérapie, notre attention est attirée, certes, par le spectre plus ou moins étendu du produit proposé, la rareté des résistances croisées mais aussi par les effets secondaires qu'il engendre.

Nous ne sommes pas, en effet, sans ignorer le lourd tribut payé par certains malades soumis aux antibiotiques du groupe que nous étudions, au début de leur découverte. Les lésions cochléo vestibulaires, si elles ne sont pas constantes, demeurent cependant fréquentes.

Nous nous demanderons donc :

Pourquoi ce nouvel antibiotique ?

Quels sont ses avantages ?

Présente-t-il des inconvénients ?

Existe-t-il un risque cochléo vestibulaire ?

Telles sont les différentes rubriques qui attireront notre attention dans ce travail. Nous essaierons de répondre à ces questions en nous appuyant sur l'étude clinique faite dans le service de Mr le Professeur MASPETIOL.

Nous exposeront successivement :

- 1) Etude analytique.
- 2) Etude toxicologique.
- 3) Etude pharmacologique.
- 4) Etude clinique en ORL de la Gentalline.

Nous concluerons alors sur l'efficacité du produit, son intérêt en otologie et ses éventuels inconvénients.

-:-:-:-:-

I - ETUDE ANALYTIQUE

Le sulfate de Gentamycine ou Gentalline est le premier antibiotique, basique, stable, hydrosoluble, au spectre large, d'une nouvelle lignée fongique isolée en 1963 par WEINSTEIN, à partir d'un filtrat de culture de microorganismes, des actinomycètes monospores, appartenant au genre micromonospora : Micromonospora, purpuréa et micromonospora échinospora.

Bien que sa structure ne soit pas parfaitement précisée, la Gentamycine appartient de façon certaine au groupe des oligosaccharides ou aminoglucosides, parmi lesquels on connaît déjà : la Streptomycine, la Kanamycine, la Framycétine, la Néomycine et la Paromomycine.

Elle est composée de deux isomères apparentés à la Kanamycine et à la Néomycine :

- Gentamycine C₁ 70 %
- Gentamycine C₂ 30 %

La formule de la Gentalline est la suivante :

Gentamycine Base	2 g
Paraoxybenzoate de méthyle	0,120 g
Paraoxybenzoate de propyle	0,020 g
Bisulfite de Na	1,300 g
Ethylène diamine tétracétatesodique	0,010 g
Eau distillée	q. s. p. 100 ml

II - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Nous rappellerons ici les études effectuées sur les animaux par Monsieur le Docteur BOUYARD, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

1° - Etude de la toxicité aiguë.

La toxicité aiguë a été étudiée sur deux espèces d'animaux : la souris blanche Swiss et le rat Wistar. Les animaux provenaient du même élevage et étaient de poids homogène. Après l'injection de Garamycine les sujets sont maintenus à la température de l'animalerie et observés pendant trois jours.

Les doses sont calculées en milligrammes de Gentamycine par Kg de poids corporel ; la Gentamycine est injectée par voie sous-cutanée.

a - Etude sur la souris blanche.

Les animaux sont groupés en lot de 100 sujets de poids homogène (20 g) mâles et femelles.

La Garamycine est injectée par voie sous-cutanée.

Les résultats sont les suivants :

Lot	Nombre de sujets	Garamycine dose exprimée en mg de Gentamycine base / Kg	Nombre de morts
:	:	:	:
1	100	50 mg/Kg	0
2	100	100 mg/Kg	0
3	100	200 mg/Kg	5
4	100	400 mg/Kg	21
5	100	500 mg/Kg	50
:	:	:	:

La DL 50 de la Garamycine calculée à l'aide du papier
10 g - Probabilité est :

450 mg/Kg en Gentamycine base.

b - Etude sur le rat Wistar.

Les rats Wistar de poids homogène (140 g) sont
groupés en lots de 50 sujets. Ils sont observés pendant trois jours
après une injection sous-cutanée de Garamycine.

Lot	Nombre de sujets	Dose de Garamycine en Gentamycine base	Nombre de morts
:	:	:	:
1	50	100 mg/Kg	0
2	50	200 mg/Kg	2
3	50	400 mg/Kg	15
4	50	500 mg/Kg	31
:	:	:	:

La DL 50 de la Garamycine calculée à l'aide du papier 10 g
Probabilité est de : 480 mg/Kg en Gentamycine base.

Conclusion.

La Garamycine est donc peu toxique, la dose létale 50
déterminée chez la souris et le rat est comparable :

- 450 mg/Kg pour la souris
- 480 mg/Kg pour le rat

2° - Etude de la toxicité chronique.

La toxicité chronique de la Garamycine a été étudiée
sur des rats Wistar mâles et femelles de poids homogène groupés
par lots de 10 sujets.

La Garamycine a été administrée par voie sous-cutanée
pendant 8 semaines ; les injections étaient pratiquées le matin 6 jours
par semaine. Pendant toute la durée du traitement, les animaux ont
été pesés une fois par semaine à jour fixe.

Les doses de Garamycine administrées sont calculées
en milligrammes de poids corporel.

Les animaux sont groupés de la façon suivante :

- Lot 1 : 60 rats : 50 mg/Kg/j de Gentamycine base
- Lot 2 : 60 rats : 100 mg/Kg/j de Gentamycine base
- Lot 3 : 60 rats : 200 mg/Kg/j de Gentamycine base
- Lot 4 : 25 rats : Témoins

Pour chaque dose, deux lots de 5 rats sont isolés dans des cages à métabolisme permettant de recueillir les urines ; le volume urinaire est relevé tous les jours et des examens du culot sont pratiqués tous les deux jours sur un échantillon provenant de chacun de ces lots.

Un hémogramme est pratiqué une fois par semaine pendant toute la durée du traitement.

Après les 8 semaines de traitement, les animaux sont sacrifiés, les organes sont prélevés pour examen histologique, un myélogramme est pratiqué.

a - Evolution pondérale.

Dans les trois lots traités par la Garamycine, l'évolution pondérale est restée comparable à celle des sujets du groupe témoin.

Aucune mortalité imputable au médicament n'a été relevée.

b - Examen des viscères.

On examine, après 8 semaines de traitement, le foie, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, le coeur, les poumons, les surrénales, les reins, l'estomac et un morceau d'intestin.

Aucune lésion n'a pu être décelée.

- Le parenchyme hépatique est normal ;
- La rate et les organes lymphoïdes ne sont pas altérés ;

- Le coeur et les poumons ne présentent aucune lésion pathologique ;
- Sur les coupes d'estomac et d'intestin grêle, l'architecture histologique est normale ;
- Les surrénales sont semblables aux surrénales des sujets témoins ;
- Les reins ne sont pas altérés : aucune modification des tubes, les glomérules ont une architecture normale, on ne trouve aucune image de néphrite.
- Les étalements de moelle osseuse ne montrent aucune altération des lignées cellulaires.

c - Etude de la formule sanguine.

Les hémogrammes pratiqués une fois par semaine pendant toute la durée du traitement n'ont révélé aucune altération de la lignée blanche.

d - Culot urinaire.

Le volume urinaire quotidien et l'examen microscopique du culot urinaire sont restés comparables à ceux des rats témoins.

e - Flore intestinale.

En cours de traitement, des coprocultures ayant été effectuées toutes les semaines, aucune modification de la flore fécale n'a été observée.

Par ailleurs, aucun phénomène diarrhéique n'a été observé.

Les examens macroscopiques et histo-pathologiques de la muqueuse digestive des rats soumis à la Garamycine n'ont montré aucune altération.

f - Etude des phénomènes neurotoxiques.

Il a été étudié les manifestations pouvant résulter d'une atteinte cochléo-vestibulaire d'origine centrale ou périphérique.

Les expériences ont été réalisées sur des rats Wistar mâles et femelles recevant la Garamycine par voie sous-cutanée et sur des souris blanches mâles et femelles traitées de la même façon.

La Garamycine a été administrée aux doses suivantes : (calculées en poids de Gentamycine base) 100 mg/Kg et 200 mg/Kg à raison d'une injection parentérale quotidienne, 6 jours par semaine pendant 8 semaines. Les tests d'exploration étaient pratiqués deux fois par semaine dans chaque lot.

Troubles d'origine vestibulaire :

Diverses techniques ont été proposées pour caractériser et évaluer expérimentalement les troubles vestibulaires pouvant résulter d'un traitement antibiotique. Les essais ont été réalisés sur la souris et le rat.

Techniques :

1) Etude des réflexes de posture statique.

- Examen clinique des animaux dans les conditions normales :

On a recherché et noté les troubles de l'équilibration qui peuvent provoquer un nystagmus spontané, des phénomènes d'ataxie, avec ou sans mouvements oscillatoires de la tête, chez la souris des phénomènes

de valse comparables à ceux observés chez la souris génétiquement valseuse.

Les troubles peuvent être codifiés de la façon suivante :

- 0 : normal
- + : légère ataxie, limitée aux pattes postérieures
- ++ : ataxie modérée
- +++ : ataxie sévère

- Epreuve de la nage.

Les souris traitées par la Garamycine ont été soumises au test de la nage tous les deux jours pendant toute la durée du traitement ; il est réalisé de la façon suivante. Les souris sont plongées isolément pendant 30 secondes dans un bain d'eau à la température de la pièce. Les constatations sont consignées suivant la codification suivante :

- 0 : nage normale
- + : légère incoordination
- ++ : incoordination prononcée
- +++ : rotation en tonneau
- ++++ : noyade

2) Etude des réponses consécutives à une stimulation labyrinthique

- Epreuve rotatoire :

Les souris sont déposées librement sur un disque et on note leur comportement en cours de rotation et à l'arrêt. Les conditions de rotations sont les suivantes : 2 tours/seconde pendant 10 secondes. L'arrêt se fait brusquement sans décélération. Les réactions normales sont les

suivantes : déplacement dans le sens opposé à la rotation. A l'arrêt, la souris tourne dans le sens de la rotation.

Les réponses des souris sont codifiées ainsi :

N : réponse normale

+ : réponse atténuée

++ : réponse abolie

Résultats.

Les résultats obtenus dans les différents lots sont rapportés dans le tableau suivant :

	Réflexes de posture		Stimulation labyrinthique
	Examen clin.	Ep. de la nage	Ep. rotatoire
<u>Rat Wistar</u>			
témoin	0		
<u>Lot 1 100 mg/Kg</u>	0		
<u>Lot 2 200 mg/Kg</u>	0		
<u>Souris Swiss</u>			
témoin	0	0	N
<u>Lot 1 100 mg/Kg</u>	0	0	N
<u>Lot 2 200 mg/Kg</u>	0	0	N
Souris traitées par 100 mg/Kg de Streptomycine	+++ valse	++++	++

L'administration prolongée de Garamycine ne provoque donc pas de trouble vestibulaire décelable par les techniques classiques.

Troubles d'origine cochléaire :

Pour étudier les troubles d'origine cochléaire éventuellement provoqués par la Garamycine, on a utilisé le test de la réaction de frayeur chez le rat (Test de Kuchinsky).

L'essai vise à mettre en évidence la réaction de frayeur de l'animal secondaire à l'émission d'un son intense. Les rats ayant une perception auditive normale, réagissant vivement à la détonation produite par un pistolet à amorces, ils ne réagissent plus lorsqu'ils sont atteints de surdité.

Les expériences ont été faites sur des rats Wistar mâles et femelles. La Garamycine est administrée par voie parentérale aux doses déjà citées 100 mg/Kg et 200 mg/Kg par jour, 6 jours par semaine pendant 8 semaines. Le test est pratiqué 2 fois par semaine.

Résultats.

Dans toutes les séries traitées la réaction de frayeur du sujet à la détonation du pistolet à amorces est comparable. Il n'a pas été constaté de surdité apparue pendant toute la durée du traitement.

Conclusion.

La Garamycine administrée à des doses très nettement supérieures aux doses thérapeutiques, ne paraît pas être neurotoxique.

Aucun trouble vestibulaire et cochléaire n'a été observé en cours et en fin de traitement.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1° - Diffusion de l'antibiotique dans les tissus.

Administrée par voie sous-cutanée chez le cobaye, les pics sériques sont obtenus une heure après l'injection. Les taux sériques de Gentalline restent significatifs pendant au moins 8 heures pour des doses de 0,8 mg/Kg et pendant 12 heures pour des doses plus élevées.

Dans l'urine les concentrations d'antibiotiques sont importantes dès la première heure après l'injection et 12 heures après le produit est encore présent. La Garamycine ne se fixe pas sur les tissus, sa plus forte concentration est retrouvée dans les urines.

L'antibiotique est donc éliminé en presque totalité par le rein sous forme inchangée donc active.

2° - Activité antibactérienne.

Spectre antibactérien

La Garamycine est active à la fois in vitro et in vivo contre les bactéries Gram positif et Gram négatif et les Rickettsies. Elle est inactive contre les levures et les fungi filamenteux.

Le spectre antibactérien de la Garamycine est comparé à celui de la Kanamycine et de la Néomycine.

Les principaux germes sur lesquels agit la Garamycine sont les suivants :

- Germes Gram +

- Staphylocoque (même pénicillino-résistants)

La Kanamycine et la Néomycine ne sont actives qu'à des concentrations beaucoup plus fortes

- Streptocoque (surtout le β hémolytique du groupe A)

- Pneumocoque

- Germes Gram -

La Garamycine est particulièrement active sur :

- Escherichia Coli
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Proteus
- Salmonella

Mode d'action

La Gentalline entre dans le groupe des antibiotiques à activité bactériostatique et bactéricide.

Résistance.

La résistance des germes à la Garamycine a été étudiée in vitro. Après 10 passages successifs, on obtient des souches résistantes dans le groupe des Proteus et des Pseudomonas.

Par contre, les Staphylocoques, Escherichia Coli conservent une bonne sensibilité à la Garamycine.

La résistance est dans tous les cas longue à se développer.

Conclusion.

La Garamycine est un antibiotique bien toléré, qui ne semble pas posséder d'action neurotoxique. Il ne semble pas être néphrotoxique vis-à-vis du rein normal.

Après administration parentérale le taux plasmatique reste faible, les concentrations urinaires sont très supérieures.

La Garamycine possède un pouvoir bactériostatique très net vis-à-vis des souches de Gram -, en particulier Escherichia Coli, le Pseudomonas, le Klebsiella et le Proteus. Cet antibiotique possède une activité bactériostatique et bactériolytique qui s'exerce souvent pour des concentrations très proches.

" In vitro " la résistance des germes est lente à apparaître, certains germes comme Klebsiella restent sensibles même après 10 passages.

-:-:-:-:-

IV - ETUDE CLINIQUE

Nous nous proposons par cette étude effectuée dans le service hospitalier de Monsieur le Professeur MASPETIOL, O.R.L., de rechercher l'apparition de troubles auditifs ou vestibulaires, même minimales, même transitoires, au cours des traitements par la Gentalline.

Accessoirement, nous avons été amenés à étudier l'efficacité de cet antibiotique dans certaines observations où le germe en cause avait été préalablement identifié.

Deux types de protocoles ont été établis :

Protocole d'Essai

1) Protocole de type I. Dans ce type d'observations, le seul but était le dépistage des manifestations cochléo-vestibulaires pouvant survenir au cours du traitement. Pour cela des examens audiométriques et vestibulaires étaient pratiqués avant, pendant et après le traitement.

Dans ces observations, la Gentalline a été prescrite systématiquement : soit à titre préventif dans les suites opératoires, soit à titre curatif dans des différentes infections, mais sans examen bactériologique.

La prescription de la Gentalline dans ces conditions ne trouve sa justification que dans la nécessité de disposer d'un nombre

suffisant d'observations pour la recherche d'éventuelles complications cochléo-vestibulaires. Il est bien certain que la Gentalline ne peut être prescrite ainsi d'une manière systématique si l'on veut préserver son efficacité thérapeutique.

2) Protocole de type II. Ce protocole comporte, comme le précédent, les mêmes examens cochléo-vestibulaires systématiques mais, en plus des examens bactériologiques, avant et après traitement, pour préciser l'action de la Gentalline sur les différents germes rencontrés.

Il convient de préciser :

- a - La dose de Gentalline a été identique dans toutes ces observations : 2 mg/Kg par jour, et cela aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- b - La durée minimum du traitement a été dans la règle :
 - de 10 jours dans les observations 1 à 20, correspondant au protocole de type I.
 - de 8 jours pour les observations 20 à 30, correspondant au protocole de type II, avec des exceptions que nous préciserons plus loin.
- c - Dans aucune de ces observations, il ne coexistait d'atteinte rénale. Au-delà de 50 ans, un dosage d'urée était pratiqué systématiquement.

- d - Dans les observations du type II, pour pouvoir étudier l'action thérapeutique de la Gentalline sur les germes en cause, la Gentalline était prescrite seule à l'exclusion de tout autre antibiotique.

NOS OBSERVATIONS.

Elles sont au nombre de 30

- 1) 20 observations correspondent au protocole type I.
Il s'agit soit d'infection banale, soit d'intervention intéressant dans :

- 7 - cas, l'oreille
- 7 - cas, le nez ou les sinus
- 6 - cas, le pharyngo-larynx.

La durée du traitement a été de 10 jours à l'exception des observations 3, 5, 6 où la durée du traitement a été prolongée respectivement 16 et 18 jours.

- 2) 10 observations correspondent au protocole type II.
Ce groupe comprend :

- 2 otomastoïdites
- 2 otites externes
- 3 angines
- 2 sinusites
- 1 chondrite

Au point de vue bactériologique, le germe en cause était :

- pyocyanique : 3 cas
- staphylocoque : 4 cas
- pneumocoque : 1 cas
- streptocoque : 2 cas

La durée du traitement a été dans la règle de 8 jours, en dehors des observations 25 et 29 où elle a été de 15 jours.

Résultats.

- I) Au point de vue cochléo-vestibulaire, nous n'avons pas observé dans aucune de ces 30 observations (l'observation 26 ne peut être retenue à ce point de vue car il s'agissait d'un nourrisson de 1 mois), le moindre retentissement cochléo-vestibulaire. Aucun malade n'a présenté de vertiges. Les examens audiométriques n'ont pas mis en évidence une atteinte cochléaire, même discrète, même transitoire.

Il convient de préciser les faits suivants :

- 1) Chez aucun de nos malades, il n'existait une atteinte rénale associée.
- 2) Dans 14 observations, il existait une surdité antérieure. Dans aucun cas, la surdité n'a été aggravée par la prescription de Gentalline. Il s'agissait :

- de surdité par traumatisme sonore (observ. 12)
- de presbyacousie (observ. 13)

- de surdité brutale par angiospasme (observ. 28)
Dans cette observation, il s'agissait d'une femme ayant présenté 10 jours auparavant une surdité brutale. L'apparition d'une importante otite externe à pyocyanique nous a amené à prescrire de la Gentalline et cela pendant 15 jours. La surdité n'a pas été aggravée ;
- de surdité de transmission avec parfois atteinte cochléaire surajoutée qui ont subi une intervention sur l'oreille : 7 cas. Dans 2 cas, il s'agissait d'évidement pétro-mastoïdien. Particulièrement intéressants sont les cas d'intervention du type fonctionnel pour améliorer l'audition : tympanoplasties et platinectomies. Dans ces types d'intervention, on provoque toujours un traumatisme labyrinthique se traduisant par l'existence de quelques vertiges parfois un nystagmus, et souvent dans les semaines qui suivent l'intervention une chute des fréquences aiguës, malgré l'amélioration des fréquences conversationnelles. Or, dans aucune de ces observations où nous avons provoqué un traumatisme labyrinthique, nous n'avons observé le moindre incident cochléo-vestibulaire. Dans tous ces cas, nous avons obtenu une amélioration de l'audition.

De ces observations, il semble qu'on puisse conclure qu'un état cochléaire antérieur, qu'une intervention sur l'oreille moyenne mais créant un traumatisme labyrinthique, n'impliquent pas de restrictions dans la prescription de la Gentalline aux doses utilisées : 2 mg/Kg par jour.

- II) Au point de vue action thérapeutique, dans les 10 observations du type protocole II, il a été étudié l'action sur les germes en cause par des examens bactériologiques pré et post-thérapeutiques, c'est-à-dire après 8 jours de traitement le plus souvent, après 15 jours dans 2 cas (observ. 28 et 29).

Dans toutes ces observations, la culture après traitement a été négative, y compris un cas de mastofidite à streptocoque. Rappelons que dans 3 cas, il s'agissait d'infection à pyocyanique. Dans 1 cas, le pyocyanique avait disparu ; il persistait de l'entérocoque.

Tolérance locale.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons observé d'intolérance locale.

Conclusion.

- 1) Dans aucune de ces 30 observations, nous n'avons mis en évidence un retentissement cochléaire ou vestibulaire, même discret, même transitoire, imputable à la Gentalline dans les conditions d'expérimentation suivantes :

- La dose a été constante aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant : 2 mg/Kg par jour ;
- La durée a été variable : dans la règle, de 8 ou 10 jours, parfois plus prolongés dans 4 cas : 2 fois 15 jours, 1 fois 16 jours et 1 fois 18 jours ;
- Dans aucune de ces observations, il n'existait une atteinte rénale associée.

-:-:-:-:-:-:-

OBSERVATION n° 1

(de type I)

- I Nom : S.....André 60 ans
- II Nature de l'affection : Biopsie pour tumeur du sinus piriforme.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique : déficit bilatéral avec chute sur les aigues à partir de la fréquence 2000 plus marquée à gauche, surdité de perception gauche.
 - 2) Examen vestibulaire :
 - Recherche des signes vestibulaires spontanés.
objectifs - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - Epreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 120 mg/24 H
 - 2) Durée : 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthiques : même aspect de la couche aucune aggravation ni altération.
 - 2) Examens vestibulaires : R A S
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
 - 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
 - 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 2 (de type I)

I Nom : M.... J 38 ans

II Nature de l'affection : Cloison

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examens labyrinthiques :

examens audiométriques : audition normale

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés
objectifs

. Nystagmus :

. Déviation : R A S

. Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 120 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examens labyrinthiques : résultats superposables à ceux
obtenus avant traitement

2) Examens vestibulaires : aucune modification ni altération
cochléo-vestibulaire.

VI Conclusion :

1) Aucun retentissement labyrinthique

2) Très bonne tolérance locale et générale.

-:-:-

OBSERVATION n° 3

(de type I)

I Nom : N.....Andrée 13 ans

II Nature de l'affection : Tumeur mixte de la Parotide.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examens labyrinthiques :

Examens audiométriques : audition normale

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés
objectifs :

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 120 mg/24 H

2) Durée : 16 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examens labyrinthiques : Audiogramme

Résultats superposables à
ceux obtenus avant le
traitement

2) Examens vestibulaires : aucune modification ni altération
cochléo-vestibulaire

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 4

(de type I)

I Nom : M..... Maximilien 32 ans

II Nature de l'affection : Cloison

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : audition normale
seuil à 10 Décibels

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 120 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme. Aucune modification ni altération.

2) Examen vestibulaire : Courbes superposables aux courbes initiales.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 5

(de type I)

- I Nom : L.....Francis 53 ans
- II Nature de l'affection : Evidement pétro-mastoïdien
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
examens audiométriques : surdité de transmission droite.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
- Nystagmus :
- Déviation : R A S
- Romberg :
- épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 120 mg/24 H
2) Durée : 18 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
- 2) Examen vestibulaire : Aucune aggravation ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 6

(de type I)

- I Nom : C... .. Henri 51 ans
- II Nature de l'affection : Cancer du larynx.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : surdité de perception bilatérale
avec chute sur les aigus à partir de la fréquence 1000.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

- 1) Posologie : 120 mg/24 H
- 2) Durée : 15 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

- 1) Examen labyrinthique : même aspect de la courbe.
aucune aggravation ni altération
- 2) Examen vestibulaire : R A S

VI Conclusion :

- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 7

(de type I)

I Nom : C.....

60 ans

II Nature de l'affection : Cancer du larynx + Pharyngostome.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : Presbyacousie bilatérale

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 120 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : même aspect de la couche,
aucune aggravation ni altération

2) Examen vestibulaire : R A S

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 8

(de type I)

I Nom : L.....Jacques 22 ans

II Nature de l'affection : Otospongiose droite.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : surdité de transmission droite.

2) Examen vestibulaire :

- Recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 120 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme = amélioration de la courbe de l'oreille droite en raison du traitement chirurgical (interposition veineuse)

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 9

(de type I)

- I Nom : B.....Alain 54 ans
- II Nature de l'affection : Polypose nasale unilatérale
Caldwell-Luc gauche
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
Examens audiométriques : audition normale.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
- Nystagmus :
- Déviation : R A S
- Romberg :
- épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- Posologie : 160 mg
- Durée : 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : audiogramme. Résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 10

(de type I)

- I Nom : M.....Pierre 37 ans
- II Nature de l'affection : Résection de cloison pour obstruction nasale.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Examens audiométriques = petite surdité de transmission droite.
Catarrhe tubaire.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 160 mg/24 H
- 2) Durée : 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Audiogramme = amélioration de la courbe droite due au traitement chirurgical de la cloison.
- 2) Examen vestibulaire : Résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 11

(de type I)

I Nom : R..... 22 ans

II Nature de l'affection : Otite aigue.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

examens audiométriques : audition normale

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 160 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme : résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.

2) Examen vestibulaire :

Aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne otolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 12

(de type I)

I Nom : C.....Raoul 48 ans

II Nature de l'affection : Surdité professionnelle

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : surdité de perception, professionnelle, bilatérale.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg

-  preuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 160 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme : résultats superposables

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération
  ceux obtenus avant traitement.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 13

(de type I)

- I Nom : M.....Claire 62 ans
- II Nature de l'affection : Sinusite maxillaire aigue grippale.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques : Presbycousie.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 160 mg/24 H
- 2) Durée : 12 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Audiogramme = résultats superposables
à ceux obtenus avant traitement
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 14

(de type I)

- I Nom : CH..... 15 ans
- II Nature de l'affection : Tympanoplastie droite.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques : surdité de transmission droite.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.
- Nystagmus :
- Déviation : R A S
- Romberg :
- épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 80 mg/24 H
- 2) Durée : 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Audiogramme : résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 15

(de type I)

I Nom : L..... 10 ans

II Nature de l'affection : Tympanoplastie gauche.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : surdité de transmission gauche.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie 40 mg/24 H

2) Durée 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme = remontée de la courbe aérienne à gauche due au traitement chirurgical de la surdité.

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 16

(de type I)

I Nom : L..... 22 ans

II Nature de l'affection : Otospongiose bilatérale.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : surdité de transmission
bilatérale : otospongiose bilatérale.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie 80 mg/24 H

2) Durée 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme = amélioration de la courbe
droite car intervention chirurgicale sur
l'oreille droite (interposition veineuse)

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 17

(de type I)

I Nom : B..... 25 ans

II Nature de l'affection : Rhinoplastie.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : audition normale.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie 160 mg/24 H

2) Durée 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : audiogramme = résultats superposables à ceux obtenus avant traitement

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 18

(de type I)

- I Nom : P..... 33 ans
- II Nature de l'affection : Laryngite chronique.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
Examens audiométriques : audition normale
 - 2) Examen vestibulaire :
 - recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus
 - Déviation R A S
 - Romberg
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie 120 mg/24 H
 - 2) Durée 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : audiogramme = résultats superposables
à ceux obtenus avant traitement
 - 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
 - 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
 - 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 19

(de type I)

- I Nom : G..... 40 ans
- II Nature de l'affection : Sinusite chronique traitée chirurgicalement.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques : audition normale.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie 160 mg/24 H
- 2) Durée 10 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 20 (de type I)

I Nom : M..... 30 ans

II Nature de l'affection : Amygdalectomie.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examens Labyrinthiques :

Examens audiométriques : audition normale.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie 160 mg/24 H

2) Durée 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : audiogramme = résultats superposables
à ceux obtenus avant traitement

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 21

(de type II)

I Nom : L.....Saïd

II Nature de l'affection : Phlegmon de l'amygdale.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : audition normale.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie : 160 mg/24 H

2) Durée : 10 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : Audiogramme = résultats superposables
à ceux obtenus avant traitement.

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération vestibulaire

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 22

(de type II)

I Nom : C..... 25 ans

II Nature de l'affection : Angine érythémato-bulbaire.

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Examens audiométriques : audition normale

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs.

- Nystagmus :

- Déviation : R A S

- Romberg :

- épreuve calorique : R A S

IV Traitement :

1) Posologie 120 mg/24 H

2) Durée 8 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : audiogramme = résultats superposables
à ceux obtenus avant traitement

2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération
vestibulaire

VI Conclusion

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 23 (de type II)

- I Nom : L..... 30 ans
- II Nature de l'affection : Sinusite aigue avec présence de staphylocoque.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
Examens audiométriques : audition normale.
 - 2) Examen vestibulaire :
 - recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 120 mg/24 H
 - 2) Durée : 8 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : aucune modification.
 - 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
 - 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
 - 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 24 (de type II)

- I Nom : M..... 10 ans
- II Nature de l'affection : Mastoïdite extériorisée.
Présence de streptocoque.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
Examens audiométriques : surdité de transmission droite
avec conduction aérienne à 40 DB
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
- Nystagmus :
- Déviation : R A S
- Romberg :
- épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 80 mg/24 H
2) Durée : 8 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Examens audiométriques - Rinne se
positivant, ceci étant en rapport avec
l'intervention chirurgicale
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.
3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 25

(de type II)

- I Nom : P..... Louis 41 ans
- II Nature de l'affection : Angine pultacée - Présence de pneumocoque.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique : audition normale.
 - 2) Examen vestibulaire :
 - recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 120 mg/24 H
 - 2) Durée : 8 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : audiogramme = résultats superposables à ceux obtenus avant traitement.
 - 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
 - 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
 - 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 26

(de type II)

I Nom : M..... 1 mois

II Nature de l'affection : Otite aigue à pyocyanique

III Examens pratiqués AVANT traitement :

1) Examen labyrinthique :

Aucun examen ne peut être fait.

2) Examen vestibulaire :

- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs

- - Nystagmus :

- Déviation :

- Romberg :

- épreuve calorique :

IV Traitement :

1) Posologie : 8 mg/24 H

2) Durée : 8 jours

V Examens pratiqués APRES traitement :

1) Examen labyrinthique : non fait

2) Examen vestibulaire : non fait

Guérison - Résultat bactériologique négatif après traitement.

VI Conclusion :

1) Action thérapeutique efficace.

2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.

3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 27

(de type II)

- I Nom : C..... 30 ans
- II Nature de l'affection : Pansinusite - + - Expectoration purulente
avec présence de pyocyanique.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
Examens audiométriques : audiogramme normal.
 - 2) Examen vestibulaire :
 - recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 80 mg/24 H
 - 2) Durée : 8 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : aucun retentissement cochléo-vestibulaire.
 - 2) Examen vestibulaire : aucune modification.
 - 3) Examen bactériologique : disparition du pyocyanique-
Présence de protéus et d'entérocoque.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
 - 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
 - 3) Très bonne tolérance locale et générale.
- :-:-

OBSERVATION n° 28

(de type II)

- I Nom : U..... 41 ans
- II Nature de l'affection : Otite externe ancienne. Malade ayant présenté un mois auparavant une surdité brusque de l'oreille droite par angiospasme.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques : surdité de perception de l'oreille droite avec chute brutale à la fréquence 1000.
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 160 mg/24 H
- 2) Durée : 15 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : aucune modification audiométrique. Persistance de la surdité de perception de l'oreille droite.
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Aucune amélioration de la surdité car surdité par angiospasme.
- 2) Aucune modification ni altération cochléo-vestibulaire.

OBSERVATION n° 29

(de type II)

- I Nom : D..... 27 ans
- II Nature de l'affection : Chondrite du pavillon de l'oreille droite
après ablation d'un nodule. Présence de
pyocyanique.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques :
- . à droite : non testé, sous pansement
- . à gauche : audition normale
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
- Nystagmus :
- Déviation : R A S
- Romberg :
- épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 160 mg/24 H
- 2) Durée : 15 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : aucune modification de la courbe
audiométrique initiale. Pratiquée à droite 6 semaines
après traitement : courbe normale.
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et
vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

OBSERVATION n° 30 (de type II)

- I Nom : D..... 17 ans
- II Nature de l'affection : otite aigue suppurée droite avec présence de staphylocoque.
- III Examens pratiqués AVANT traitement :
- 1) Examen labyrinthique :
- Examens audiométriques : audition normale. Conduction aérienne à 25 DB oreille droite
- 2) Examen vestibulaire :
- recherche des signes vestibulaires spontanés objectifs
 - Nystagmus :
 - Déviation : R A S
 - Romberg :
 - épreuve calorique : R A S
- IV Traitement :
- 1) Posologie : 80 mg/24 H
- 2) Durée : 8 jours
- V Examens pratiqués APRES traitement :
- 1) Examen labyrinthique : Audiogrammes : audition normale
Amélioration de l'audition de l'oreille droite en rapport avec le traitement :
- 2) Examen vestibulaire : aucune modification ni altération.
- VI Conclusion :
- 1) Action thérapeutique efficace.
- 2) Aucun retentissement labyrinthique : cochléaire et vestibulaire.
- 3) Très bonne tolérance locale et générale.

CONCLUSION

Nous nous sommes essentiellement attachés, au cours de ce travail, à vérifier l'éventuel retentissement cochléo-vestibulaire de la Gentamycine. Cet antibiotique, bien qu'appartenant à la famille des Oligosaccharides, ne semble entraîner aucun incident ou accident de toxicité. De plus, l'atteinte auditive si fréquente avec la Kanamycine ou la Dihydrostreptomycine, n'a jamais été observée cliniquement au cours de notre expérimentation.

L'étude clinique réalisée a porté sur plusieurs dizaines de malades qui présentaient une audition normale ou bien des altérations auditives en rapport avec des lésions évolutives. En aucun cas, il n'a été observé d'altération de la fonction cochléo-vestibulaire au cours des investigations pratiquées après le traitement par la Gentamycine.

Chez certains malades, présentant une surdité de perception antérieure, le traitement par la Gentamycine semble n'avoir aucune influence sur l'apparition de complications cochléaires. Il en est de même pour les interventions fonctionnelles pour surdité bien que celles-ci traumatisent notamment le labyrinthe. Des antécédents otologiques même cochléo-vestibulaires, ne semblent également pas devoir restreindre la prescription de la Gentalline.

La tolérance de ce produit paraît donc excellente. Il n'existe aucun phénomène d'ototoxicité. A titre de précaution, il faut toutefois signaler l'intérêt d'éviter de l'associer à des antibiotiques ototoxiques connus de crainte d'un effet cumulatif. De plus, son action particulière sur les souches résistantes de staphylocoques, proteus et pseudomonas, jointe à un large spectre bactérien, lui attribue une place de choix parmi les médicaments des infections bactériennes sévères.

-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

1. BASTIN R. et coll.

Les maladies infectieuses en 1967.

La Revue du Praticien, Tome XVII, n° 18

21 Juin 1967, pp. 2541-65.

2. BERTOYE A. et VINCENT P.

Pathologie infectieuse et antibiothérapie

La Gentamycine. Vie Médicale, 48, n° 13, 1967.

3. BLACK J. et al.

Pharmacology of Gentamycin, a new broad spectrum antibiotic. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pp. 138-147.

4. BOUYARD P.

Rapport d'Expertise toxicologique et étude des propriétés bactériologiques de la Garamycine. Novembre 1964.

5. BRUN J.

Expérimentation d'un nouvel antibiotique : la Gentamycine. Rapport d'expertise clinique Juillet 1966.

6. BULGER R.J. et al.

Laboratory and clinical studies of Gentamycin
A new broad-spectrum antibiotic,
Ann. Int. Med. 59 : 593-604, Nov. 1963.

7. DANIEL J. L.

A propos d'un nouvel antibiotique d'action
prédominante sur les germes Gram-négatif.
Expertise clinique (à paraître dans le Progrès
Médical).

8. DESMONTS J. M., HENNETIER G., BAUMANN J.

La Gentamycine en réanimation. A propos de
30 observations (Travail de la Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Beaujon. Service de Monsieur le Professeur BAUMANN). A paraître.

9. DIMITROV D. I.

A study on some chemotherapeutical and
pharmacological properties of Gentamycin.
Antibiotiki 10 : 1019-23, 11, 1965.

10. DUCASSOU J. et Coll.

La Gentamycine en Urologie. Semaine des
Hôpitaux de Paris. 20 Février 1968.

11. FLANDRE O. et DAMON M.

Etude sur la toxicité et l'activité biologique
de la Gentamycine en vitro et in vivo.
Rapport non publié.

12. GUIBERT J.

Nouveaux antibiotiques antistaphylococciques.
Recueil périodique E.M.C., Maladies infectieuses
et parasitaires, n° 54, 1, Déc. 1966, 8991 N-10

13. INNIS W.E. et al.

Studies on the effect of Gentamycin on *Proteus*
vulgaris. Canad. j. Microbial. 13 : 243-46,
Fé**b**. 1967.

14. LORIAN V.

Gentamycin. Antibiotics and chemotherapeutic
agents in clinical and laboratory practice.
Springfield, C.C.THOMAS, 1966, pp. 189-91.

15. MACMILLAN B.G. et al.

Paper presented at N.Y.Acad. Sc., Conf.
"Early treatment of Severe Burns", N.Y.,
Oct. 3-5, 1966. Abs. Anesthesiology 28 : 474
March-April 1967.

16. MARTIN W.J.

Antibacterial management of infections due
to Gram-negative bacilli. Part.I. Introduction,
pathogens, and use of streptomycin, dihydro-
streptomycin, neomycin, Kanamycin an Gentamycin.
Minnesota Med. 49 : 835-40, May 1966.

17. ODEN E.M. et al.

Microbiological assay of gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, pp.8-13.

18. POILLEUX F. et LEMERCIER M.

La Gentamycine : un nouvel antibiotique.

Son utilisation en chirurgie.

La Presse Médicale, n° 31, 24 juin 1967, pp.1611-12.

19. RABINOVITCH S. et al.

Preliminary report on in vitro and clinical studies with Gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, pp.164-168.

20. RUBENIS M. et al.

Laboratory studies on Gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, pp.153-56.

21. SANFORD J.P.

Pseudomonas aeruginosa. Med. Treatment, 1189-90, Sept. 1966

22. STONE H.H.

Gentamicin sulfate in the treatment of extra-urinary infections due to Gram-negative bacteria.

To be published in Southern Medical Journal.

23. SWEEDLER D.R. et al.

Laboratory and clinical studies of Gentamicin.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, pp.157-60.

24. TRUCHOT R.

La Gentamycine injectable en pathologie biliaire et digestive. (Travail du Service de M. le Professeur R. Brette. Lyon). Le Journal de Médecine de Lyon, 20 mars 1968

25. VIC-DUPONT et coll.

Place actuelle de la Gentamycine en pathologie infectieuse. Bilan de 18 mois d'utilisation à la Clinique des Maladies Infectieuses (Travail de la Clinique des Maladies infectieuses, Professeur P. Mollaret, et du Laboratoire central de Microbiologie, Professeur D. Christol) A paraître dans la Presse Médicale.

26. WEINSTEIN M.J. et al.

Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micro-monospora*. J. Med. Chem. 6: 463-64, July 1963

27. WEINSTEIN M.J. et al.

Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pp.1-7

28. WEINSTEIN M.J. et al.

Biological properties of Gentamicin A, by Marvin J. Weinstein, George M. Luedemann, Edwin M. Oden, and Gerald H. Wagman. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 816-20, 1965.

29. WEINSTEIN M.J. et al.

Toxicity of acetylated Gentamicin and neomycin, by Marvin J. Weinstein, Gerald H. Wagman and Robert I. Taber. Antimicrobial Agents and Chemotherapy pp.227-31, 1965

30. WHITE A.

In vitro activity of Gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pp.17-19.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur

M. AUBRY

Monsieur le Professeur

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. MALLET

A Paris, le 28 Juillet 1969

